

平成 30 年 6 月 30 日現在

機関番号：37122

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26350170

研究課題名(和文) 食品摂取による自律神経バランスの計測とその食品機能評価の基盤研究

研究課題名(英文) Basic study of a measurement of the autonomic nerve balance by the food intake and its food function evaluation

研究代表者

喜多 大三 (KITA, Taizo)

九州栄養福祉大学・食物栄養学部・教授

研究者番号：50153086

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：健康女性ボランティアへの計算負荷は、交感神経優位な自律神経バランス(ANB)変動を認めたが、緑茶の旨味成分であるテアニン前摂取は交感神経優位な変動は認めず、副交感神経系を高めることが観察された。さらに、ウェアラブル生体センサを用いたANB測定の簡易化によっても、同様な結果が得られた。以上、計算負荷による交感神経系の緊張をテアニンが減弱し、副交感神経系を高めていることを示唆する興味ある結果が得られた。また、ウシ副腎髄質細胞初代培養系を用いたカテコールアミン分泌及び生合成系において、フラボノイド Ikariside A や松抽出物 SJ-2 がそれらの分泌・合成を抑制することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we conducted autonomic nerve balance (ANB) measurement by food intake and basic research on its food function evaluation. ANB was measured by power spectral analysis of heart rate variability using a standard hexagonal radar chart. In the placebo group, there was a significant increase in sympathetic nervous system activity induced by acute arithmetic task, but little change in the theanine group. Furthermore, similar results were obtained by simplifying ANB measurement using a wearable biological sensor. The present study demonstrated that the assay system of ANB detects the increase in sympathetic nervous system activity induced by acute arithmetic stress, which was attenuated by theanine in healthy female volunteers. In addition, it was revealed that flavonoid Ikariside A and pine extract SJ-2 inhibited secretion and synthesis of catecholamine using bovine adrenal medullary cells in primary culture system.

研究分野：食生活学

キーワード：自律神経バランス テアニン 計算負荷ストレス ウェアラブルバイオセンサ カテコールアミン Ikariside A 松抽出物 ウシ副腎髄質細胞

1. 研究開始当初の背景

近年、食習慣のアンバランスや運動不足から発症する生活習慣病の進展において、肥満者のノルアドレナリン分泌量が増加しているなどの交感神経活動亢進や種々のストレスによる不安・神経症およびうつ病などに自律神経失調が関わっていることから、自律神経バランスの崩れやストレス等の改善がこれらの疾患の予防に繋がることが期待されている。他方、食習慣の改善においては、栄養バランスの良い食事摂取の重要性が指摘されている。しかしながら、食材・食品自体の自律神経バランスの崩れおよびストレスに対する効果・効能についての機能性評価法については未だ確立されていない。

したがって、本研究では、後藤らが開発した「自律神経機能のレーダーチャート式バランス評価法」を用いて、実際の食品摂取後の自律神経バランス測定および唾液によるストレスマーカーによる抗ストレス効果の測定を行い、データを集積し解析することにより食品のもつ「機能性」と「抗ストレス性」の機能評価の一助にならんことを目標とした。

2. 研究の目的

大豆や緑茶等の食品摂取後の自律神経（交感神経/副交感神経）バランスへの影響を検討する。また、唾液中のストレス指標と自律神経バランスのパターンと比較検討する。さらに、食品等に含有される機能性成分や植物フラボノイド化合物などによるカテコールアミン（CA）動態への影響について検討を加え、食品機能評価の基盤研究を行う。

3. 研究の方法

本研究では、緑茶の旨味成分の一つであるテアニン（L-theanine; 200mg）単回摂取 30 分後、健常女性ボランティアにおける自律神経バランス変動を自律神経機能のレーダーチャート式バランス評価法により検討した（図1）。また、ストレス負荷については低強度の精神負荷とされる内田-クレペリン（U-K）テストを使用した。他方、食品の機能成分の CA 神経機能や抗ストレス効果について、ウシ副腎髄質細胞を用いて検討した。この研究は、研究代表者（喜多）、研究分担者（柳原）の合計 2 名で全体を遂行した。

4. 研究成果

喜多らにより、平成 26 年度は健常者のテアニン摂取による交感神経活性の減弱および副交感神経活性の増加傾向が観察された。平成 27 年度では U-K テストによる計算負荷条件を健常者で検討し、交感神経優位な自律神経バランスの変動を認めた。さらに平成 28 年度まで、この U-K テストによる自律神経バランスの変動に対するテアニンの摂取による影響を検討した。その結果、テアニン前摂取により U-K テストの交感神経興奮状況は観

察されず、一方、副交感神経のパラメータの興奮性が有意に高まっていた。以上の結果より、テアニン前摂取では、U-K テストによる交感神経優位な自律神経バランス変動を認められず、さらに副交感神経活性の増加効果をもたらす抗ストレス効果の可能性を示唆した（図2）。これらの結果は、「第 69 回日本薬理学会西南部会（松山、2016 年 11 月）」および「第 90 回日本薬理学会年会（長崎、2017 年 3 月）シンポジウム 14 病態生理学および薬理学研究における自律神経バランスの新しい評価システム」において発表した。

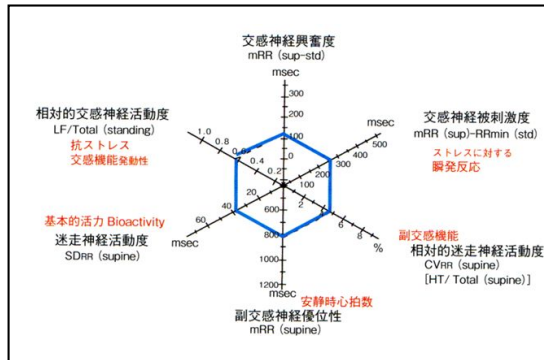


図1. 自律神経バランスの歪み判定用レーダーチャート基準図

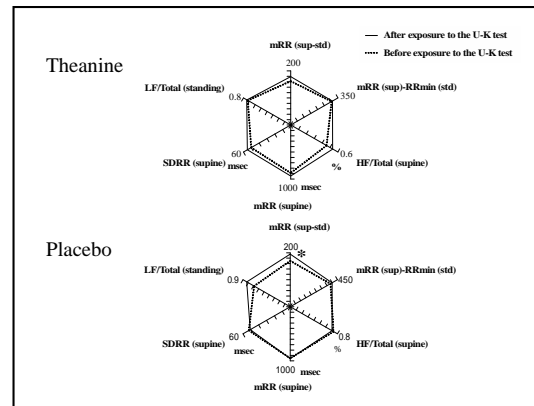


図2. テアニン、プラセボ摂取後のU-Kテスト計算負荷による自律神経バランス変動判定用レーダーチャート分析

Data are expressed as means ± SEM of the theanine group (n=6) and the placebo group (n=6). *P<0.05, compared with each parameter before exposure to the U-K test.

最終年度では、ウェアラブル生体センサを用いた自律神経バランス測定の簡易化を推進した。研究分担者である柳原らが開発した自律神経バランスにおける自動測定ソフトを用いて、計算負荷後の自律神経バランス変動に対するテアニン前摂取の検討を行なった。その結果、新たに開発された自律神経バランスの自動測定システムは、従来観察されていた卓上心電計による自律神経バランスと同様な評価ができることを確認した。計算負荷ストレスにより交感神経優位が観

察されたが、その変動をテアニン前摂取により抑制した。テアニン摂取により交感神経/副交感神経の活動比の値が低下した。以上の結果は、ストレス負荷による交感神経系の緊張をテアニンが抑制し、さらに副交感神経系を高めていることを示唆する興味ある結果が得られた。今回検討した自律神経バランスの自動測定システムは、自分で自分の自律神経バランス測定が可能となり、日常生活の自律神経バランスの把握はもとより、日常の食品摂取、食材や食生活と自律神経バランス変動との関係を明らかにするツールとして期待される。

他方、研究分担者の柳原らは、自律神経バランスにおける更年期障害用の自動測定・解析アプリケーションソフト、疲労度蓄積チェック及び職業性ストレスチェック用ソフトを開発した。現在、薬局店舗、大学や病院診療科の各研究機関で自律神経バランスの測定を実施している。これらの内容については「第90回日本薬理学会年会(長崎市、2017年3月)シンポジウム14」において発表した。また、柳原らは交感神経のモデル実験系である副腎髄質細胞において、松節抽出物(pine nodules)の成分の1つSJ-2がストレス誘導によるニコチン性アセチルコリン受容体の機能を抑制して、CA分泌及び生合成を抑制する研究結果を第90回日本薬理学会年会(長崎市、2017年3月)及び論文(J. Pharmacol. Sci., 133: 268-275, 2017)において発表した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 19 件)

1. 柳原延章、佐藤教昭、交感神経 副腎髄質系のカテコールアミン動態に及ぼす植物フラボノイドの影響と自律神経バランス測定の意義、New Diet Therapy、査読有、33巻 2017、41-45
2. 柳原延章、佐藤教昭、豊平由美子、李曉佳、石兼 真、石 明寛、後藤幸生、自律神経調節の基礎と臨床：植物由来フラボノイドと更年期障害について、日本女性医学学会雑誌、査読有、24巻、2017、232-239
3. 喜多大三、柳原延章、佐藤教昭、後藤幸生、健常成人における緑茶の旨味成分テアニンの自律神経バランスへの影響(第4報) - 健常者におけるウェアラブルバイオセンサによる計算負荷後の自律神経バランス変動の測定 - 、九州栄養福祉大学研究紀要、査読無、14巻、2017、1-10
4. 柳原延章、李 曉佳、豊平由美子、佐藤教昭、植物性フラボノイドによる交感神経 副腎髄質系機能への作用、神経内科、査読有、87巻、2017、29-34
5. 柳原延章、石 明寛、佐藤教昭、後藤幸生、更年期障害と自律神経バランス、更年期と加齢のヘルスケア、査読有、Vol. 15, No. 2, 2016, 399-40
6. Shinmmen T, Ogata K, Yanagihara N, Yoshihisa T, Electrical perception of death message in Chara: The role of turgor pressure, Cytologia、査読有、81、2016、pp.243-248
7. Li X, Horishita T, Toyohira Y, Shao H, Bai J, Bo H, Song X, Ishikane S, Yoshinaga Y, Satoh N, Tsutsui M, Yanagihara N, Inhibitory effects of pine nodule extract and its component, SJ-2, on acetylcholine-induced catecholamine secretion and synthesis in bovine adrenal medullary cells, J Pharmacol Sci、査読有、Vol.33, No.4, 2016、pp.268-275
DOI: 10.1016/j.jphs.2017.03.006
8. 喜多大三、柳原延章、佐藤教昭、後藤幸生、健常成人における緑茶の旨味成分テアニンの自律神経バランスへの影響(第3報) 計算負荷による自律神経バランス変動に対するテアニンの減弱効果、九州栄養福祉大学研究紀要、査読無、13巻、2016、1-10
9. 佐藤教昭、豊平由美子、高橋圭太、柳原延章、種々の薬剤によるノルエピネフリントランスポーター機能に及ぼす影響、J UOEH、査読有、Vol.37, No.1、2015、pp.33-42
DOI: 10.7888/juoeh.37.33
10. 柳原延章、佐藤教昭、石 明寛、自律神経システムにおける植物フラボノイドと更年期障害について、自律神経、査読有、52巻、2015、13-17
11. Li X, Toyohira Y, Horisita T, Satoh N, Takahashi K, Zhang H, Iinuma M, Yoshinaga Y, Ueno S, Tsutsui M, Sata T, Yanagihara N, Ikarisoid A inhibits acetylcholine-induced catecholamine secretion and synthesis by suppressing nicotinic acetylcholine receptor-ion channels in cultured bovine adrenal medullary cells, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol、388、査読有、No.12、2015、pp.1259-1269
DOI: 10.1007/s00210-015-1161-y
12. Takeshima M, Miyazaki I, Murakami M, Kita T, Asanuma M, L-theanine protects against excess dopamine-induced neurotoxicity in the presence of astrocytes, J Clin Biochem Nutr、査読有、Vol.59, No.2、2015、pp.93-99
DOI: 10.3164/jcbrn.16-15
13. 喜多大三、柳原延章、佐藤教昭、後藤幸生、健常成人における緑茶の旨味成分テアニンの自律神経バランスへの影響(第2報) 九州栄養福祉大学研究紀要、査読無、12巻、2015、145-155
14. Zhang H, Yanagihara N, Toyohira Y, Takahashi K, Inagaki H, Satoh N, Li X, Goa X, Tsutsui M, Stimulatory effect of

- nobiletin, a citrus polymethoxy flavone, on catecholamine synthesis through Ser19 and Ser40 phosphorylation of tyrosine hydroxylase in cultured bovine adrenal medullary cells, *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 査読有, Vol.387, No.1, 2014, pp.15-22
DOI: 10.1007/s00210-013-0916-6
15. 柳原延章、石 明寛、後藤幸生、蜂須賀徹、中野正博、レーダーチャート式自律神経バランス解析の女性更年期障害患者への応用：心拍変動解析値によるバランスと歪みとレーダーチャート式評価法、*J UOEH*, 査読有, Vol.36, No.3, 2014, pp.171-177
<https://doi.org/10.7888/juoeh.36.171>
 16. Yanagihara N, Seki M, Nakano M, Hachisuga T, Goto Y, Inverse correlation between the standard deviation of R-R intervals in the supine position and the simplified menopausal index in women with climacteric symptoms, *Menopause*, 査読有, Vol2, No.6, 2014, pp.669-667
DOI: 10.1097/GME.0000000000000094
 17. Yanagihara N, Zhang H, Toyohira Y, Takahashi K, Ueno S, Tsutsui M, New insights into pharmacological potential of plant flavonoids in the catecholamine system, *J Pharmacol Sci*, 査読有, Vol.124, No.2, 2014, pp.123-128
<https://doi.org/10.1254/jphs.13R17CP>
 18. Kita T, Asanuma M, Miyazaki I, Takeshima M, Protective effects of phytochemical antioxidants against neurotoxin-induced degeneration of dopaminergic neurons, *J Pharmacol Sci* 査読有, Vol. 124, No.3, 2014, pp.313-319
<https://doi.org/10.1254/jphs.13R19CP>
 19. 喜多大三、柳原延章、佐藤教昭、後藤幸生、健康成人における緑茶の旨味成分テアニンの自律神経バランスへの影響、九州栄養福祉大学研究紀要、査読無、11巻、2014、155-156
6.
〔学会発表〕(計24件)
1. Taizo Kita、Nobuyuki Yanagihara、Noriaki Sato、Yukio Goto、Theanine-induced attenuation on mental stress-induced changes of the autonomic nervous balance in healthy young women, World congress of basic and clinical pharmacology (WCP) (国際学会)、京都市 2018年7月
 2. 喜多大三、江口裕美、柳原延章、佐藤教昭、健康成人における精神的ストレス負荷による自律神経バランスの変動に対する緑茶アミノ酸テアニンの効果、第21回日本病態栄養学会年次学術集会、京都市 2018年1月
 3. 藤田康子、喜多大三、柳原延章、佐藤教昭、食品摂取による自律神経バランスの計測とその食品機能評価の基盤研究(第5報) - 健常者におけるウェアラブルバイオセンサによる自律神経バランス測定 -、第5回日本栄養改善学会九州 沖縄支部学術総会、2017年11月
 4. 草野紗也、森中彩菜、喜多大三、柳原延章、佐藤教昭、食品摂取による自律神経バランスの計測とその食品機能評価の基盤研究(第4報) - 健常者におけるウェアラブルバイオセンサによる自律神経バランス測定 -、第70回日本薬理学会西南部会、鹿児島市 2017年11月
 5. 柳原延章、加齢による体調不良の裏に、性ホルモンと自律神経バランスの崩れあり、第13回日本抗加齢医学会北海道研究会 市民公開講座、札幌市 2017年11月
 6. 柳原延章、豊平由美子、佐藤教昭、中田光紀、中尾 智、浅海 洋、職場ストレスによる自律神経バランスへの影響について：特に自動測定ソフトの開発とその実証実験、第35回産業医科大学学会総会、北九州市 2017年10月
 7. 柳原延章、交感神経 副腎髄質系のカテコールアミン動態に及ぼすフラボノイドの影響について、臨床栄養協会主催 NR サプリメントアドバイザー「レベルアップセミナー」、2017年5月
 8. 喜多大三、柳原延章、後藤幸生、佐藤教昭：健康成人における緑茶の旨味成分テアニンの自律神経バランスへの影響、第90回日本薬理学会年会 シンポジウム14「病態生理学および薬理学研究における自律神経バランスの新しい評価システム」、長崎市 2017年3月
 9. 柳原延章、佐藤教昭、後藤幸生、石 明寛、ウェアラブルバイオセンサによる自律神経バランスの自動測定解析システム、第90回日本薬理学会年会 シンポジウム14「病態生理学および薬理学研究における自律神経バランスの新しい評価システム」、長崎市 2017年3月
 10. 李 曉佳、豊平 由美子、堀下 貴文、石 兼 真、吉永 有香里、佐藤 教昭、筒井 正人、柳原 延章、カテコールアミン分泌と生合成に対する松節抽出物の効果：ウシ副腎髄質細胞での検討、第90回日本薬理学会年会、長崎市 2017年3月
 11. 柳原延章、石 明寛、後藤幸生、佐藤教昭、自律神経バランスと更年期障害、第1回日本自律神経・性ホルモン研究会、東京都 2017年1月
 12. 柳原延章、佐藤教昭、自律神経バランス測定のストレスチェックへの応用、第1回産業保健情報・政策研究会、東京都

- 2016年12月
13. 喜多大三、柳原延章、後藤幸生、佐藤教昭：食品摂取による自律神経バランスの計測とその食品評価の基礎的研究（第3報）- 健常者におけるお茶の旨味成分テアニンの自律神経バランスへの影響、第69回日本薬理学会西南部会、松山市 2016年11月
 14. 柳原延章、石明寛、豊平由美子、李曉佳、石兼真、佐藤教昭、自律神経調節の基礎と臨床：食物由来のフラボノイドと更年期障害について、第31回日本女性医学会 京都市 2016年11月
 15. 柳原延章、自律神経調節における基礎及び臨床研究、日本薬学会東海支部特別講演会、岐阜市 2016年11月
 16. 柳原延章、中尾智、浅海洋、石明寛、後藤幸生、佐藤教昭、職業性ストレスによる自律神経バランスの影響について：特に、自律神経測定ソフトの開発、第34回産業医科大学学会、北九州市 2016年10月
 17. 柳原延章、石明寛、後藤幸生、佐藤教昭：更年期と自律神経バランス、更年期と加齢のヘルスケア学会・日本サプリメント学会、第2回 Summer Seminar in 北海道然別湖、北海道河東郡然別町 2016年7月
 18. 柳原延章、佐藤教昭、山根智香、光本正宗、新實朋子、石明寛、後藤幸生、バランスの測定とその評価、第89回日本薬理学会年会、横浜市 2016年3月
 19. 李曉佳、豊平由美子、堀下貴史、高橋圭太、張晗、吉永有香里、佐藤教昭、上野晋、筒井正人、柳原延章、イカリソウ成分による副腎髄質機能への影響 第68回日本薬理学会西南部会、下関市 2015年11月
 20. 柳原延章、佐藤教昭、山根智香、光本正宗、新實朋子、石明寛、後藤幸生 携帯用小型心電計 Silmee を用いた自律神経バランス測定とその評価、第33回産業医科大学学会総会、北九州市 2015年10月
 21. 李曉佳、豊平由美子、堀下貴文、吉永有香里、柳原延章 Ikarisoside A によるカテコールアミン分泌と生合成への影響：ウシ副腎髄質細胞での研究、第33回産業医科大学学会総会、北九州市 2015年10月
 22. 高尾美由紀、喜多大三、柳原延章：食品摂取による自律神経バランスの計測とその食品機能評価の基盤研究（第2報） 第62回日本栄養改善学会総会、福岡市 2015年9月
 23. Xiaojia Li, Yumiko Toyohira, Takafumi Horisita, Keita Takahashi, Yukari Yoshinaga, Susumu Ueno, Masato Tsutsui, Taizo Kita, and Nobuyuki Yanagihara, Effects of flavonol glycosides on

catecholamine secretion induced by acetylcholine in bovine adrenal medullary cells、第88回日本薬理学会年会、名古屋市 2015年3月

24. 夏迫知美、清原美咲、竹野内理絵、有村彩織、喜多大三、柳原延章、食品摂取による自律神経バランスの計測とその食品機能評価の基盤研究（第1報） 健常者におけるお茶の旨味成分テアニンの自律神経バランスへの影響、第67回日本薬理学会西南部会、北九州市 2014年11月

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 1件)

名称：更年期障害評価装置およびそのためのプログラム

発明者：柳原延章 他1名

権利者：同上

種類：特許

番号：特許第6281892号

取得年：平成30年

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

喜多大三 (KITA, Taizo)

九州栄養福祉大学・食物栄養学部・教授

研究者番号：50153086

(2) 研究分担者

柳原延章 (YANAGIHARA, Nobuyuki)

産業医科大学・医学部・名誉教授

研究者番号：80140896

(3) 研究協力者

佐藤教昭 (SATO, Noriaki)

産業医科大学・教育研究支援施設・助教

研究者番号：40225983